

1021.43435X00

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant(s): Ok-Kyung CHO, et al
Serial No.:
Filed: January 30, 2004
Title: BLOOD SURGAR LEVEL MEASURING METHOD AND
APPARATUS
Group:

LETTER CLAIMING RIGHT OF PRIORITY

Mail Stop Patent Application
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

January 30, 2004

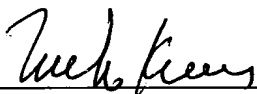
Sir:

Under the provisions of 35 USC 119 and 37 CFR 1.55, the applicant(s) hereby claim(s) the right of priority based on Japanese Patent Application No.(s) 2003-338580 filed September 29, 2003.

A certified copy of said Japanese Application is attached.

Respectfully submitted,

ANTONELLI, TERRY, STOUT & KRAUS, LLP



Melvin Kraus
Registration No. 22,466

MKnac
Attachment
(703) 312-6600

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 9 月 2 9 日
Date of Application:

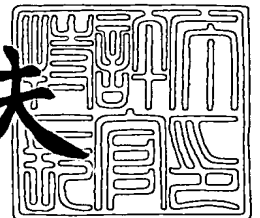
出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 3 3 8 5 8 0
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 3 - 3 3 8 5 8 0]

出 願 人 株式会社日立製作所
Applicant(s):

2 0 0 3 年 1 0 月 2 7 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特 2 0 0 3 - 3 0 8 8 6 6 3

【書類名】 特許願
【整理番号】 H300938
【提出日】 平成15年 9月29日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 A61B 10/00
【発明者】
 【住所又は居所】 ドイツ連邦共和国 シュバルツ 5 8 2 3 9 コンラド・ズース
 ・ストラーセ 6
 【氏名】 チョウ, オクーキョング
【発明者】
 【住所又は居所】 ドイツ連邦共和国 シュバルツ 5 8 2 3 9 コンラド・ズース
 ・ストラーセ 6
 【氏名】 キム, ヨン－オク
【特許出願人】
 【識別番号】 000005108
 【氏名又は名称】 株式会社 日立製作所
【代理人】
 【識別番号】 100091096
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 平木 祐輔
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 015244
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 図面 1
 【物件名】 要約書 1

**【書類名】特許請求の範囲****【請求項 1】**

体表面接触部、体表面、環境温度についての温度測定を行う温度検出部、及び血中のヘモグロビン濃度とヘモグロビン酸素飽和度を測定する光学測定部を有し、前記温度検出部からの測定データと前記光学測定部からの測定データに基づいて血糖値を演算する測定装置を用いて血糖値を測定する血糖値測定方法であって、

前記体表面接触部に体表面が接触していないとき前記温度検出部からの出力が所定の範囲内に入っているか否かを判定する第 1 のステップと、

前記出力が所定の範囲内に入っているときには測定を継続し、前記出力が所定の範囲から外れているときにはエラー表示して測定をリセットする第 2 のステップとを含むことを特徴とする血糖値測定方法。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の血糖値測定方法であって、前記温度検出部は前記体表面接触部に開口端を位置して輻射温度を検出する輻射温度検出器を有し、前記第 1 のステップでは検出される前記輻射温度と所定の輻射温度閾値との比較、検出される前記環境温度と所定の環境温度閾値との比較、および測定される前記体表面についての温度の変化量についての情報と所定の閾値との比較を行うことを特徴とする血糖値測定方法。

【請求項 3】

体表面接触部、体表面についての温度測定を行う温度検出部、及び血中のヘモグロビン濃度とヘモグロビン酸素飽和度を測定する光学測定部を有し、前記温度検出部からの測定データと前記光学測定部からの測定データに基づいて血糖値を演算する測定装置を用いて血糖値を測定する血糖値測定方法であって、

前記温度検出部からの出力の時間変化を検出するステップと、

前記出力の時間変化から前記体表面接触部に体表面の接触の有無を検出するステップと

前記体表面接触部への体表面の接触が検出されたとき、前記血糖値の演算のための前記測定データの保存を開始する第 1 のステップと、

前記温度検出部からの出力の時間変化をもとに前記体表面接触部から体表面が離れた瞬間を検出する第 2 のステップと、

前記検出された瞬間が所定の時間の内であるとき、あるいは前記所定の時間を経た後の一定時間以上経過しても前記体表面接触部から体表面が離れたことが検出されていないときに、前記測定装置にエラーが発生したことを表示し、かつ測定をリセットする第 3 のステップと

を含むことを特徴とする血糖値測定方法。

【請求項 4】

請求項 3 に記載の血糖値測定方法であって、前記体表面接触部から体表面を離すタイミングの予告表示を行うステップをさらに有し、前記第 3 のステップでは、前記所定の時間は前記測定データの保存開始時刻から前記体表面を離すタイミングまでの時間であり、前記検出された瞬間が前記タイミングの前であるとき、あるいは前記タイミングから前記一定時間以上経過しても前記体表面接触部から体表面が離れたことが検出されていないときに、前記測定装置にエラーが発生したことを表示し、かつ測定をリセットすることを特徴とする血糖値測定方法。

【請求項 5】

請求項 4 記載の血糖値測定方法において、前記体表面接触部から体表面を離すタイミングの予告表示は、前記測定装置の表示部に前記タイミングへのカウントダウン表示をすることで行うことを特徴とする血糖値測定方法。

【請求項 6】

請求項 3 記載の血糖値測定方法において、前記温度検出部からの出力として、前記体表面接触部の温度を検出する温度検出器からの出力を用いることを特徴とする血糖値測定方法。

【請求項 7】

体表面接触部と、
体表面についての温度および環境温度の測定を行う温度検出部と、
血中のヘモグロビン濃度及びヘモグロビン酸素飽和度を測定する光学測定部と、
前記温度検出部による測定データと前記光学測定部による測定データを用いて血糖値を演算する演算部と、
表示部と、
エラー判定部と、
各部を統括制御する制御部とを備え、
前記エラー判定部は、前記測定データをもとに前記体表面についての温度および前記環境温度の少なくともいずれかが所定の範囲にあるか否かを判定し、
前記制御部は、前記エラー判定部が前記体表面についての温度および前記環境温度が前記所定の範囲の内と判定した場合に前記血糖値の演算を前記演算部に実行させることを特徴とする血糖値測定装置。

【請求項 8】

請求項 7 記載の血糖値測定装置において、前記制御部は前記温度検出部からの出力の時間変化を検出して前記体表面接触部に体表面が接触した瞬間及び前記体表面接触部から体表面が離脱した瞬間を識別し、前記体表面接触部への体表面の接触を検出したとき、前記測定データを保存するとともに、前記表示部に前記体表面接触部から体表面を離すタイミングの予告表示を行うことを特徴とする血糖値測定装置。

【請求項 9】

請求項 7 記載の血糖値測定装置において、前記制御部は、前記タイミングの到達前に前記体表面接触部からの体表面の離脱が検出されたとき、あるいは当該タイミングから所定時間経過しても前記体表面接触部から体表面が離脱したことが検出されないとき、前記表示部にエラーが発生したことを表示する指令をし、かつ測定をリセットすることを特徴とする血糖値測定装置。

【請求項 10】

請求項 7 記載の血糖値測定装置において、前記体表面接触部から体表面を離すタイミングの予告表示は、前記表示部へのカウントダウン表示により行うことを特徴とする血糖値測定装置。

【請求項 11】

請求項 7 記載の血糖値測定装置において、前記エラー判定部は、前記体表面接触部に体表面が接触していないとき、前記温度検出部の出力が予め設定された範囲内に入っているかどうかを判定し、所定の範囲から外れているときエラー表示して測定をリセットすることを特徴とする血糖値測定装置。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 血糖測定方法及び装置

【技術分野】

【0001】

本発明は、採血せずに生体中のグルコース濃度を測定する無侵襲血糖値測定方法及び装置に関する。

【背景技術】

【0002】

Hilsonらは、糖尿病患者にグルコースを静脈注射すると、その後に顔面及び舌下温度が変化することを報告している（非特許文献1）。Scottらは、糖尿病患者と体温調節の問題を論じている（非特許文献2）。これらの研究知見に基づき、Choらは、採血を伴わずに、温度測定によって血中グルコース濃度を求める方法及び装置を提案している（特許文献1, 2）。

【0003】

また、採血を伴わないグルコース濃度の算出に関してはさらに様々な試みがなされている。例えば、測定部位へ3つの波長の近赤外光を照射して透過光強度を検出するとともに生体温度を検出し、吸光度の2次微分値の代表値を求め、予め定めた基準温度からの生体温度のずれに対応して上記代表値を補正し、補正された代表値に相当する血糖濃度を求める方法が提案されている（特許文献3）。また、測定部位において生体温度をモニタしながら加熱もしくは冷却を行い、温度が変化する瞬間に光照射に基づく減光度を測定して、減光度の温度依存性の原因となっているグルコース濃度を測定する装置が提供されている（特許文献4）。また、参照光と試料に照射した後の透過光との出力比を取り、出力比の対数と生体の温度との1次式からグルコース濃度を算出する装置が報告されている（特許文献5）。

【0004】

【非特許文献1】 Diabete & METABOLISME, "FACIAL AND SUBLINGUAL TEMPERATURE CHANGES FOLLOWING INTRAVENOUS GLUCOSE INJECTION in diabetics" by R.M. Hilson and T.D.R. Hockaday, 1982, 8, 15-19

【非特許文献2】 Can. J. Physiol. Pharmacol., "Diabetes mellitus and thermoregulation", by A.R. Scott, T. Bennett, I.A. MacDonald, 1987, 65, 1365-1376

【特許文献1】 米国特許第5, 924, 996号公報

【特許文献2】 米国特許第5, 795, 305号公報

【特許文献3】 特開2000-258343号公報

【特許文献4】 特開平10-33512号公報

【特許文献5】 特開平10-108857号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

血液中のグルコース（血糖）は細胞内でグルコース酸化反応に使われ、生体の維持に必要なエネルギーを産生する。特に基礎代謝の状態においては、産生されたエネルギーの大部分は体温を維持するための熱エネルギーとなるのであるから、血中グルコース濃度と体温との間には何らかの関係があることは予想されるところではある。しかし、病気による発熱を考えれば明かなように、体温は血中グルコース濃度以外の要因によっても変動する。従来、採血を伴わずに温度測定によって血中グルコース濃度を求める方法が提案されてはいたが、十分な精度を有するものとは言い難かった。

【0006】

本発明は、被験者の温度データをもとに採血を伴わずに確実に高精度で血中グルコース濃度を求める方法及び装置を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0007】

血糖は、血管系、特に毛細血管によって全身の細胞に供給されている。ヒトの体内には複雑な代謝経路が存在するが、グルコース酸化は、根源的には血糖と酸素が反応し、水と二酸化酸素とエネルギーを産生する反応である。ここでいう酸素とは血液から細胞へ供給される酸素であり、酸素供給量は血液中のヘモグロビン濃度と、ヘモグロビン酸素飽和度と、血流量によって決まる。一方、グルコース酸化によって体内で産生した熱は、対流、熱輻射、伝導等の形で体から奪われる。我々は、体温は体内でのグルコース燃焼によるエネルギー産生量、すなわち熱産生とこれら熱放散のバランスによって決まると考え、次のようなモデルを考えた。

- (1) 熱産生量と熱放散量とは同等視される。
- (2) 熱産生量は、血中グルコース濃度と酸素供給量の関数である。
- (3) 酸素供給量は、血中ヘモグロビン濃度と、血中ヘモグロビン酸素飽和度と、毛細血管内の血流量によって決まる。
- (4) 熱放散量は、主に熱対流と熱輻射とによって決まる。

【0008】

このモデルに従い、体表を熱測定し、同時に血液中の酸素濃度に関するパラメータ及び血流量に関するパラメータを測定し、これらの測定結果を用いて血糖値を高精度に求めることができることを見出し、本発明を完成した。一例として、上記パラメータを求めるための測定は、ヒトの体の一部、例えば指先を測定対象として行うことができる。対流と輻射に関するパラメータは指先を熱測定することにより求めることができる。血中ヘモグロビン濃度および血中ヘモグロビン酸素飽和度に関するパラメータは、血液中のヘモグロビンを分光学的に測定し、酸素と結合しているヘモグロビンと結合していないヘモグロビンの比率により求めることができる。血流量に関するパラメータは、皮膚からの熱移動量を測定することにより求めることができる。

【0009】

また、測定装置の状態あるいは測定装置に対する被検部の状態を監視し、エラーがある場合に測定をリセットすることにより確実な測定を行う。

【0010】

すなわち、本発明による血糖値測定方法は、体表面接触部、体表面についての温度測定を行う温度検出部、及び血中のヘモグロビン濃度とヘモグロビン酸素飽和度を測定する光学測定部を有し、温度検出部からの測定データと光学測定部からの測定データに基づいて血糖値を演算する測定装置を用いる。そして、体表面接触部に体表面が接触していないとき温度検出部からの出力が所定の範囲内に入っているか否かを判定する第1のステップと、前記出力が所定の範囲内に入っているときには測定を継続し、前記出力が所定の範囲から外れているときにはエラー表示して測定をリセットする第2のステップとを含む。温度検出部は体表面接触部に開口端を位置して輻射温度を検出する輻射温度検出器を有するものとしてでき、第1のステップでは、検出される輻射温度と所定の輻射温度閾値との比較、検出される環境温度と所定の環境温度閾値との比較、および測定される体表面についての温度の変化量についての情報と所定の閾値との比較を行うものとしてすることができる。

【0011】

また、本発明による血糖値測定方法は、温度検出部からの出力の時間変化を検出するステップと、その出力の時間変化から体表面接触部に体表面の接触の有無を検出するステップと、体表面接触部への体表面の接触が検出されたとき、血糖値の演算のための測定データの保存を開始する第1のステップと、温度検出部からの出力の時間変化をもとに体表面接触部から体表面が離れた瞬間を検出する第2のステップと、その検出された瞬間が所定の時間の内であるとき、あるいは所定の時間を経た後の一定時間以上経過しても体表面接触部から体表面が離れたことが検出されていないときに、測定装置にエラーが発生したことを表示し、かつ測定をリセットする第3のステップとを含む。体表面接触部から体表面を離すタイミングの予告表示を行うステップをさらに有してもよく、その場合、第3のステップにおける所定の時間は測定データの保存開始時刻から体表面を離すタイミングまで

の時間とする。体表面接触部から体表面を離すタイミングの予告表示は測定装置の表示部にカウントダウン表示をすることで行えばよい。

【0012】

本発明による血糖値測定装置は、体表面接触部と、体表面についての温度および環境温度の測定を行う温度検出部と、血中のヘモグロビン濃度及びヘモグロビン酸素飽和度を測定する光学測定部と、温度検出部による測定データと光学測定部による測定データを用いて血糖値を演算する演算部と、表示部と、エラー判定部と、各部を統括制御する制御部とを備え、エラー判定部は、測定データをもとに体表面についての温度および環境温度の少なくともいずれかが所定の範囲にあるか否かを判定し、制御部は、エラー判定部が体表面についての温度および環境温度が所定の範囲の内と判定した場合に血糖値の演算を前記演算部に実行させる。

【0013】

制御部は、温度検出部からの出力の時間変化を検出して体表面接触部に体表面が接触した瞬間及び体表面接触部から体表面が離脱した瞬間を識別し、体表面接触部への体表面の接触を検出したとき、測定データを保存するとともに、表示部に体表面接触部から体表面を離すタイミングの予告表示を行う。また、制御部は、前記タイミングの到達前に体表面接触部からの体表面の離脱が検出されたとき、あるいは当該タイミングから所定時間経過しても体表面接触部から体表面が離脱したことが検出されないとき、表示部にエラーが発生したことを表示する指令をし、かつ測定をリセットする。また、エラー判定部は、体表面接触部に体表面が接触していないとき、温度検出部の出力が予め設定された範囲内に入っているかどうかを判定し、所定の範囲から外れているときエラー表示して測定をリセットする。

【発明の効果】

【0014】

本発明によれば、確実に高精度な測定を行うことのできる無侵襲血糖値測定装置及び測定方法を提供できる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0015】

以下、図面を参照して本発明の実施の形態を説明する。

最初に、前記モデルの具体化について説明する。熱放散量について考えると、その主要な要因である対流熱伝達は、環境温度（室温）と体表温の間の温度差が関係し、他の主要な要因である輻射による熱放散量はシュテファン・ボルツマンの法則より体表温の4乗に比例する。従って、人体からの熱放散量には、室温と体表温が関係していることが分かる。一方、熱産生量に関係するもう一つの要因である酸素供給量は、ヘモグロビン濃度と、ヘモグロビン酸素飽和度と、血流量の積として表される。

【0016】

ここで、ヘモグロビン濃度は、酸素結合型ヘモグロビンと還元（脱酸素）型ヘモグロビンのモル吸光係数が等しくなる波長（等吸光波長）の吸光度より測定できる。ヘモグロビン酸素飽和度は、上記の等吸光波長の吸光度と、酸素結合型ヘモグロビンと還元（脱酸素）型ヘモグロビンのモル吸光係数の比が既知の最低限他の1波長の吸光度を測定し、連立方程式を解くことにより測定できる。すなわち、ヘモグロビン濃度と、ヘモグロビン酸素飽和度は、最低2波長の吸光度測定によって得ることができる。

【0017】

残るのは血液の流量である。血流量は種々の方法で測定することが可能であるが、その測定方法の一例について以下に説明する。

【0018】

図1は、ある程度の熱容量を有する固体ブロックを体表面に一定時間接触してから離れたときの、体表面からブロックへの熱移動を説明するモデル図である。ブロックの材質はプラスチック等の樹脂、例えば塩化ビニルとすることができる。ここでは、ブロックの体表面と接触した部分の温度 T_1 の時間変化と、ブロック上の体表面から離れた位置にお

る温度 T_2 の時間変化に着目する。血流量は主に温度 T_2 (ブロック上の空間的に離れた点の温度) の時間変化を追跡することで推定することができる。以下に詳細を説明する。

【0019】

ブロックが体表面と接触する前には、ブロックの2点の温度 T_1 , T_2 は室温 T_r に等しい。体表温 T_s が室温 T_r より高い場合、ブロックが体表面と接触すると、温度 T_1 は皮膚からの熱移動によって速やかに上昇し、体表面温度 T_s に近づく。一方、温度 T_2 は、ブロック内を伝導してきた熱がブロック表面から放熱されるため、 T_1 よりも減衰され、かつ穏やかに上昇する。温度 T_1 , T_2 の時間変化は、体表面からブロックへの熱移動量に依存する。体表面からブロックへの熱移動量は、皮膚下を流れる毛細血管中の血流量に依存する。毛細血管を熱交換器とみなせば、毛細血管から周囲の細胞組織への熱伝達係数は、血流量の関数として与えられる。従って、温度 T_1 , T_2 の時間変化を追跡することによって、体表面からブロックへの熱移動量を測定すれば、毛細血管から細胞組織への熱伝達量を推定でき、これから血流量を推定することが出来る。従って、 T_1 , T_2 の温度変化を時間的に追跡することによって、体表面からブロックへの熱移動量を測定すれば、毛細血管から細胞組織への熱伝達量を推定でき、これから血流量を推定することが出来る。

【0020】

図2は、ブロックにおける体表面と接触した部分の温度 T_1 、および体表面接触位置から離れたブロック上の位置の温度 T_2 の測定値の時間変化を示す図である。ブロックを体表面に接触させると T_1 測定値は速やかに立ち上がり、離すと緩やかに立ち下がる。

【0021】

図3には、輻射温度検出器によって測定した温度 T_3 の測定値の時間変化を示す。温度 T_3 としては体表面からの輻射による温度を測定するので、他のセンサよりも温度変化に対して敏感に反応する。輻射熱は電磁波として伝播するものであるから、瞬時に温度変化を伝えることができるものである。

【0022】

つづいて、時刻 t_{start} と時刻 t_{end} の間の T_1 測定値をS字曲線、例えばロジスティック曲線で近似する。ロジスティック曲線は温度を T 、時刻を t として、下記の式で表される。

【0023】

【数1】

$$T = \frac{b}{1 + c \times \exp(-a \times t)} + d$$

【0024】

非線形最小二乗法により係数 a , b , c , d を求めることで測定値を近似することができる。求めた近似式に対して、 T を時刻 t_{start} から時刻 t_{end} で積分した値を S_1 とする。

【0025】

同様に、 T_2 測定値から積分値 S_2 を算出する。このとき、 $(S_1 - S_2)$ が小さいほど、指表面から T_2 の位置への熱移動量が大きいことを意味する。また、 $(S_1 - S_2)$ は指接触時間 t_{CONT} ($= t_{end} - t_{start}$) が長いほど大きくなる。そこで、 e_5 を比例係数として、 $e_5 / (t_{CONT} \times (S_1 - S_2))$ を血流量を示唆するパラメータ X_5 とする。

【0026】

以上の説明から、前記モデルによって血中グルコース濃度を求めるために必要な測定量は、室温(環境温度)、体表面温度、体表面に接触されるブロックの温度変化、体表面からの輻射による温度及び最低限2波長の吸光度であることが分かる。

【0027】

図4は、各種センサによる測定値と、それから導出されるパラメータとの関係を図示した説明図である。体表面と接触するブロックを用意し、その2箇所に設置した2個の温度センサによって2種類の温度 T_1 と T_2 の時間変化を測定する。別途、体表面の輻射温度 T_3 と室温 T_4 を測定する。また、ヘモグロビンの吸収に関係する少なくとも2種類の波長で吸光度 A_1 、 A_2 を測定する。温度 T_1 、 T_2 、 T_3 、 T_4 から血流量に関するパラメータが得られる。温度 T_3 から輻射伝熱量に関するパラメータが得られ、温度 T_3 と温度 T_4 から対流伝熱量に関するパラメータが得られる。また吸光度 A_1 からヘモグロビン濃度に関するパラメータが得られ、吸光度 A_1 と A_2 からヘモグロビン酸素飽和度に関するパラメータが得られる。

【0028】

T_1 の温度変化を時間的に観察することで、ブロックに体表面が触れたタイミングを検知する。温度変化の変化量を計算し、その変化量がある閾値の間に入っている場合には体表面が触れたと判定する。変化量は体表面からブロックに伝わる熱移動量と比例関係にある。熱は血液によってもたらされるので、血流量が多い人は傾きが大きくなり、血流量が少ない人は変化量が小さくなる。ただし、人間が取りえる血流量には範囲があり、それに伴い変化量にも範囲がある。たとえば運動後には血流量は増え、安静時には血流量は減少する。

【0029】

一方、 T_3 の温度変化を観察することで、指置き部から指を離したタイミングを検知する。 T_1 では指を離してもブロックに熱が残り大きな温度変化が生じないため、指を離したタイミングの検知には T_3 を用いる方が精度が向上する。

【0030】

次に、本発明の原理に従って無侵襲血糖値測定を実現する具体的な装置構成について説明する。

【0031】

図5は、本発明による無侵襲血糖値測定装置の上面図と側断面図である。この装置では、体表面として指先の腹の皮膚を使うが、他の体表面を使うことも可能である。

【0032】

装置上面には、操作部11、測定対象となる指が置かれる測定部12、測定結果の表示、装置の状態や測定値などを表示する表示部13が設けられている。操作部11には、装置の操作を行うための4個の押しボタン11a～11dが配置されている。測定部12にはカバー14が設けられ、カバー14を開けると（図はカバーを開けた状態を示す）、楕円型の周縁を持つ指置き部15がある。指置き部15の中には、輻射温度センサ部の開口端16と接触温度センサ部17と光学センサ部18がある。また、色で装置の状態や測定タイミングなどを知らせるLED19と、音で装置の状態や測定タイミングを知らせるブザーがある。

【0033】

装置断面図を用いて装置内部を説明する。測定部12には体表面を置くための体表面接触部51と、室温などを測定する温度センサ部53、光学センサ部18がある。センサはセンサケース54で覆われ、センサとセンサカバーは基盤56aに装着されている。表示部とLEDは基盤56bに固定されている。基盤56cは外ケース57に固定されている。基盤56cには基盤56aや基盤56bのほかに、測定データを計算する演算部や各部を統括制御する制御部を備えた、マイクロプロセッサ55も装着されている。

【0034】

測定は、プレ測定環境測定、血糖測定、ポスト測定環境測定の順番に実施する。それぞれ例えば35秒、10秒、20秒とする。血糖測定は指を指置き部に置いている時間であり、指を離した後にポスト測定環境測定を開始するので、指を血糖測定後5秒以内に離れたとすると、プレ測定環境測定からポスト測定環境測定まで65秒から70秒掛かる。プレ測定環境測定、ポスト測定環境測定では、室温やセンサ温度の時間変化や指置き部に障害物が無いかどうかを監視する。

【0035】

ここで、装置の測定環境温度を人間の快適温度範囲に収まる 20°C から 28°C に設定する。また人間の皮膚温度は前記測定環境温度下では通常 33°C から 35°C の範囲に収まる。血糖測定時以外のときに、指の温度を測定する輻射温度センサが 20°C から 33°C の範囲を外れた場合、測定環境不適切と判断する。また、指表面温度センサによる T_1 の値と、熱伝導部温度センサによる T_2 の値の範囲が、 20°C から 33°C の範囲を外れたときにも、測定環境が整っていないと判断する。さらに、室温センサが 20°C から 28°C の範囲を超えた場合、測定環境が整っていないと判断する。

【0036】

図6に、 T_1 、 T_2 の温度変化を表すグラフを示す。線上の点は計算に用いる測定値である。変化量はたとえば次のように求める。測定点3点分で変化量を見る。測定点の間隔は0.5秒、3点分で1秒となる。図6では時間 t_1 のときに指が置かれている。ここで、 T_1 の変化をみると、 t_1 から t_3 以降にかけてすばやく立ち上がっていることがわかるが、 T_2 の値にはほとんど変化が見られない。そこで変化量を求めるために t_1 から t_3 に対応する T_2 の測定点を直線近似し、 T_2 は変化しないとみなし、 T_1 を近似した直線の傾きを変化量を示唆する値とする。図6において t_1 における T_1 は 25.8°C 、 t_3 における T_1 は 31.8°C であり、点 $P_1(t_1, 25.8)$ 、点 $P_2(t_3, 31.8)$ とすると、点 P_1 、 P_2 を通る直線は、Y軸を温度、X軸を時間として、 $Y = 6X + (31.8 - 6t_1)$ となり、傾きは6となる。このとき、 t_1 を接触開始時刻 t_{start} とする。

【0037】

前述したように、測定環境温度は 20°C から 28°C 、皮膚温度は 33°C から 35°C なので、傾きの最大は環境温度 20°C で皮膚温度が 35°C のときで、傾き15である。最小は環境温度が 28°C 、皮膚温度は 33°C のときで傾き5である。したがって、指置きタイミングを示唆する T_1 変化量の値の閾値は5から15と設定できる。

【0038】

図7は T_3 の温度変化を示したグラフであり、線上の点は計算に用いる測定値である。 T_3 を測定する輻射温度センサの、温度差が生じたときの立ち上がり、立下りの傾きの大きさは、輻射温度センサ毎に異なる特性を示す。しかし、温度がある温度から変化して一定になるまでの時間分の温度差をとることで、何らかのトリガーにすることが可能である。

【0039】

たとえば、図7において t_4 から t_6 までの3点分の差をとると、値が大きく変化して測定値が安定するタイミングに対応している。そこで、この3点間での温度変化を見る。 t_4 から t_6 の測定温度の変化量を見ると、 t_4 のときに 34.1°C 、 t_6 のときに 26.1°C であり、 8°C の差が生じる。測定環境温度範囲は 20°C から 28°C で、皮膚温度は 33°C から 35°C なので、温度差範囲は5から 15°C となる。図7の例ではこの測定環境温度範囲と皮膚温度範囲との温度差範囲内に納まるため、指が指置き部から離れたと判断し、接触終了時刻 t_{end} を決定する。この場合、 t_4 が t_{end} になる。このように一定の時間間隔における輻射温度センサの測定温度の立下り変化分が所定の範囲内に収まる場合に、指が指置き部から離れたと判断し、その時間間隔の始点時刻を接触終了時刻 t_{end} とすることができる。あるいは、輻射温度センサの測定温度がそれまでと比較して低下し始めた時点に指が指置き部から離れたと判断とし、その時点を接触終了時刻 t_{end} とすることもできる。また、 t_1 から t_3 までの値の温度変化を、前述 T_1 を用いた指置きタイミングの補助的役割として用いることで、精度を向上させることもできる。

【0040】

これら指置きタイミングを示すフローを図8に示す。左半分がソフトウェアのフロー、右半分がそれに関連するハードウェア構成である。センサ部からの温度信号を受け取り、温度検出器データを取得・温度情報をRAMに保存したのち、ROMに格納されている環境測定温度閾値比較関数を、マイクロコントローラの判定部で演算し、そのデータの時間

変化値が環境測定温度閾値の範囲内かどうかを比較する。範囲外ならエラーと判断し測定をリセットし、同時に液晶表示部にエラー情報の表示信号を送り、エラーメッセージを表示させる。範囲内なら、ROMから判定部にロードした変化量計算関数で体表面温度センサの3点分の変化量を演算し、ROMから判定部にロードした閾値比較関数により指置き変化量（傾き）と比較する。変化量が指置き変化量の範囲外なら再び温度検出器データを取得しフローを繰り返し、範囲内ならROMから判定部にロードした閾値比較関数により輻射温度センサの検出結果と輻射温度センサの指置き閾値を比較する。輻射温度センサの検出結果が指置きを示す範囲外なら、エラーとして測定をリセットすると同時にエラーメッセージを液晶表示部に表示させ、範囲内なら血糖測定を開始する。

【0041】

輻射温度センサの測定温度の立下り変化分、低下により接触終了時刻を決定する場合には、上記ステップと同様に、ROMに変化量計算関数、閾値比較関数等を格納しておき、判定部で検出結果を基に演算して、指離しタイミングを規定することができる。さらに、測定温度の立下り変化分、低下が所定範囲外の値になるなどの異常が発生する場合に上記ステップと同様にエラーメッセージ表示、測定リセットなどを行うための機構を設けても良い。

【0042】

図9に、装置の操作手順を示す。操作部のボタンを押し装置の電源を入れると、液晶表示部に「ウォーミングアップ」が表示され、装置内の電子回路がウォーミングアップされる。また、チェックプログラムが作動し、電子回路を自動的にチェックし、プレ測定環境測定も自動的に開始される。室温やセンサ温度は常に一定時間分のデータが装置に保存される。いずれかの温度検出器の設定範囲外のデータが測定されると、温度検出器に対応したエラーが表示される。室温センサの値が上限値を超えた場合には「Error No.2」が表示され、室温センサの値が下限値以下の場合には「Error No.3」が表示され、輻射温度センサの値が上限値を越えた場合には「Error No.4」が表示され、輻射温度センサの値が下限値以下の場合には「Error No.5」が表示される。また、指表面温度センサの値が上限値を越えた場合には「Error No.6」が、下限値以下の場合には「Error No.7」が表示される。そして、熱伝導部温度センサの値が上限値を越えた場合には、「Error No.8」が、下限値以下の場合には「Error No.9」が表示される。エラーが発生した場合には、再度環境温度測定をやり直す。

【0043】

エラーが無く、「ウォーミングアップ」が終了すると、液晶表示部に「指を置いてください」と表示される。同時に、装置についている信号用LEDが点灯もしくは点滅し、ブザーが鳴り測定準備が完了したことを伝える。指置き部に指を置くと、液晶表示部にカウントダウンが表示される。カウントダウンと同時期に信号用LEDを点灯させてもよい。また、カウントダウンの間には測定用の発光ダイオードが点灯される。カウントダウンが終了すると、液晶表示部に「指を離してください」と表示される。指置き部から指を離すと、液晶表示部に「データ処理中」が表示される。このとき、「指を離してください」と表示される前に指を離した場合には、液晶表示部に「指はカウントダウン終了前に離さないで下さい」と表示され、5秒以上経過して離した場合は、液晶表示部に「指はカウントダウン終了後速やかに離してください」と表示される。指をカウントダウン終了前に離した場合には、血糖測定に伴うセンサデータを正確に得ることができないためである。また本装置は、指を離した後もポスト測定環境測定をしている。指を離すタイミングがカウントダウン終了後5秒以上経過した場合にエラーを出すのは、熱伝導部材に残った熱の影響が大きくなり、環境温度をポスト測定環境測定時間内で正確に測定できないためである。

【0044】

ボタンでエラーメッセージを解除すると、プレ測定環境測定が再度開始し再び「指を置いてください」が液晶表示部に表示され、測定プロセスを繰り返す。エラーメッセージが無い場合は、その後、液晶表示部に血糖値が表示される。この時点で、表示された血糖値は、日時・時間とともにICカードに記憶される。表示された血糖値を読み取ったら、操

作部のボタンを押す。装置は、約 1 分後に次の測定を待つ「指を置いてください」が液晶表示部に表示された状態になる。

【0045】

図 10 は測定部の詳細例を示す図であり、(a) は上面図、(b) はその X X 断面図、(c) はその Y Y 断面図である。

【0046】

最初に、本発明の無侵襲血糖値測定装置による温度測定について説明する。被検部（指の腹）が接触する部分には熱伝導率の高い材料、例えば金でできた薄いプレート 21 が配置され、そのプレート 21 に熱的に接続されたプレート 21 より熱伝導率の低い材料、例えばポリ塩化ビニルからなる棒状の熱伝導部材 22 が装置内部に伸びている。温度センサとしては、プレート 21 の温度を測定し、被検部に対して隣接的な温度検出器であるサーミスタ 23 と、プレート 21 から一定距離だけ離れた熱伝導部材の部分の温度を測定し、被検部に対して間接的な温度検出器であるサーミスタ 24 とが設けられている。指置き部 15 に置かれた被検部（指の腹）を見通せる装置内部の位置に赤外線レンズ 25 が配され、赤外線レンズ 25 の下方に赤外線透過窓 26 を介して焦電検出器 27 が配置されている。また、焦電検出器 27 に近接して別のサーミスタ 28 が設置されている。

【0047】

このように測定部の温度センサ部は 4 個の温度センサを有し、次の 4 種類の温度を測定する。

- (1) 指表面の温度（サーミスタ 23）： T_1
- (2) 熱伝導部材の温度（サーミスタ 24）： T_2
- (3) 指の輻射温度（焦電検出器 27）： T_3
- (4) 室温（サーミスタ 28）： T_4

【0048】

次に、光学センサ部 18 について説明する。光学センサ部は、酸素供給量を求めるために必要なヘモグロビン濃度とヘモグロビン酸素飽和度を測定するためのものである。ヘモグロビン濃度とヘモグロビン酸素飽和度を測定するには最低 2 波長での吸光度測定が必要であり、図 10 (c) は 2 個の光源 33, 34 と 1 個の検出器 35 によって 2 波長測定を行うための構成例を示している。

【0049】

光学センサ部 18 には、2 個の光ファイバー 31, 32 の端部が位置する。光ファイバー 31 は光照射用の光ファイバーであり、光ファイバー 32 は受光用の光ファイバーである。図 10 (c) に示すように、光ファイバー 31 は支線となるファイバー 31a, 31b につながり、それらの末端には 2 つの波長の発光ダイオード 33, 34 が配されている。受光用光ファイバー 32 の末端には、フォトダイオード 35 が配されている。発光ダイオード 33 は波長 810 nm の光を出射し、発光ダイオード 34 は波長 950 nm の光を出射する。波長 810 nm は、酸素結合型ヘモグロビンと還元型（脱酸素）型ヘモグロビンのモル吸光係数が等しくなる等吸光波長であり、波長 950 nm は酸素結合型ヘモグロビンと還元型ヘモグロビンのモル吸光係数の差が大きい波長である。

【0050】

2 個の発光ダイオード 33, 34 は指が指置き部に置かれたタイミングをトリガーとして、時分割的に発光し、発光ダイオード 33, 34 から発生された光は光照射用光ファイバー 31 から被検者の指に照射される。指に照射された光は、指の皮膚で反射し、受光用光ファイバー 32 に入射してフォトダイオード 35 によって検出される。指に照射された光が指の皮膚で反射されるとき、一部の光は皮膚を通して組織内部に侵入し、毛細血管を流れる血液中のヘモグロビンによる吸収を受ける。フォトダイオード 35 による測定データは反射率 R であり、吸光度は近似的に $\log(1/R)$ で計算される。波長 810 nm と波長 950 nm の光について各々照射を行い、各々につき R を測定し、かつ $\log(1/R)$ を求めることにより、波長 810 nm の吸光度 A_1 と波長 950 nm の吸光度 A_2 が測定される。

【0051】

還元型ヘモグロビン濃度を $[Hb]$ 、酸素結合型ヘモグロビン濃度を $[HbO_2]$ とすると、吸光度 A_1 および吸光度 A_2 は次式で表される。

【0052】

【数2】

$$\begin{aligned} A_1 &= a \times ([Hb] \times A_{Hb}(810nm) + [HbO_2] \times A_{HbO_2}(810nm)) \\ &= a \times ([Hb] + [HbO_2]) \times A_{HbO_2}(810nm) \\ A_2 &= a \times ([Hb] \times A_{Hb}(950nm) + [HbO_2] \times A_{HbO_2}(950nm)) \\ &= a \times ([Hb] + [HbO_2]) \times \left(\left(1 - \frac{[HbO_2]}{[Hb] + [HbO_2]} \right) \times A_{Hb}(950nm) + \frac{[HbO_2]}{[Hb] + [HbO_2]} \times A_{HbO_2}(950nm) \right) \end{aligned}$$

【0053】

$A_{Hb}(810nm)$ と $A_{Hb}(950nm)$ 、 $A_{HbO_2}(810nm)$ と $A_{HbO_2}(950nm)$ はそれぞれ還元型ヘモグロビン、酸素結合型ヘモグロビンのモル吸光係数であり各波長で既知である。 a は比例係数である。ヘモグロビン濃度 ($[Hb] + [HbO_2]$)、ヘモグロビン酸素飽和度 $\{ [HbO_2] / ([Hb] + [HbO_2]) \}$ は上式から次のように求められる。

【0054】

【数3】

$$\begin{aligned} [Hb] + [HbO_2] &= \frac{A_1}{a \times A_{HbO_2}(810nm)} \\ \frac{[HbO_2]}{[Hb] + [HbO_2]} &= \frac{A_2 \times A_{HbO_2}(810nm) - A_1 \times A_{Hb}(950nm)}{A_1 \times (A_{HbO_2}(950nm) - A_{Hb}(950nm))} \end{aligned}$$

【0055】

なお、ここでは2波長による吸光度測定によってヘモグロビン濃度とヘモグロビン酸素飽和度を測定する例について説明したが、3波長以上で吸光度を測定することによって、妨害成分の影響を低減し測定精度を高めることも可能である。

【0056】

図11は、装置内におけるデータ処理の流れを示す概念図である。本例の装置には、サーミスタ23、サーミスタ24、焦電検出器27、サーミスタ28、フォトダイオード35からなる5個のセンサがある。フォトダイオード35では波長810nmの吸光度と波長950nmの吸光度を測定するため、装置には6種類の測定値が入力されることになる。

【0057】

5種類のアナログ信号は、それぞれA1～A5の増幅器を経由して、AD1～AD5のアナログ・デジタル変換器によってデジタル変換される。デジタル変換された値からパラメータ x_i ($i=1, 2, 3, 4, 5$) が計算される。 x_i を具体的に表記すると以下のとおりとなる。 $(e_1 \sim e_5$ は比例係数)

【0058】

【数 4】

熱輻射に比例したパラメータ

$$x_1 = e_1 \times (T_3)^4$$

熱対流に比例したパラメータ

$$x_2 = e_2 \times (T_4 - T_3)$$

ヘモグロビン濃度に比例したパラメータ

$$x_3 = e_3 \times \left(\frac{A_1}{a \times A_{HbO_2}(810nm)} \right)$$

ヘモグロビン飽和度に比例したパラメータ

$$x_4 = e_4 \times \left(\frac{A_2 \times A_{HbO_2}(810nm) - A_1 \times A_{Hb}(950nm)}{A_1 \times (A_{HbO_2}(950nm) - A_{Hb}(950nm))} \right)$$

血流量に比例したパラメータ

$$x_5 = e_5 \times \left(\frac{1}{t_{CONT} \times (S_1 - S_2)} \right)$$

【0059】

つづいて、実際の多数の健常者および糖尿病患者のデータから得られたパラメータ x_i の平均値と標準偏差から正規化パラメータを算出する。各パラメータ x_i から正規化パラメータ X_i ($i = 1, 2, 3, 4, 5$) を次の式で計算する。

【0060】

【数 5】

$$X_i = \frac{x_i - \bar{x}_i}{SD(x_i)}$$

x_i : パラメータ

\bar{x}_i : パラメータの平均値

$SD(x_i)$: パラメータの標準偏差

【0061】

前述の5つの正規化パラメータをもって、最終的な表示を行うためのグルコース濃度への変換計算が行われる。図12は、装置内部の構成例を示す模式図である。センサ部48に指を置いたときに、使用者の視野に入る位置に液晶表示器13、信号用LED19は配置する。処理計算に必要なプログラムは、装置に組み込まれたマイクロプロセッサ55に内蔵されたROMに記憶されている。また、処理計算に必要なメモリー領域は、同様に装置に組み込まれているRAM42に確保される。センサ部のアナログ信号はアナログ・デジタル変換器AD1～AD5によってデジタル信号になり、バスライン44を経由して転送され、ROMに格納された関数を利用してマイクロプロセッサで計算処理される。計算処理の結果に応じて、信号用LED19が点灯もしくは点滅する。センサ部の信号が指置きを意味するとき、リアルタイムクロック45からの命令で液晶表示部にカウントダウンが表示され、それと同時にROMに記憶された血糖測定プログラムを開始する。計算処理された結果は、液晶表示部に表示されると同時に、ICカード43に保存することもでき

る。また、バッテリー 41 の残量が少なくなった場合には、液晶表示部に警告を表示したり、信号用 LED を点灯もしくは点滅させることもできる。

【0062】

測定フローと回路構成の関係の詳細を説明する、プレ測定環境測定の際には、アナログ・デジタル変換器によってデジタル信号となったセンサ値を、マイクロプロセッサで温度データになるように計算する。環境温度範囲エラーの際には、液晶表示器にメッセージを表示し、信号用 LED やブザーを用いて警告を発する。エラーでないときは、RAM にそのデータを一時保存する。プレ測定環境測定時間分以上のデータが RAM に保存されているときは、一番古いデータから削除し、常にプレ測定環境測定分のデータが RAM に格納されているようにする。T₁ データの 35 秒分のうち、常に最新の 1 秒分 (3 データ) の傾きを計算し、前述の傾きの閾値範囲内であれば、指が触れたとしてその後のデータを血糖測定値データとして RAM に格納する。カウントダウン終了後、T₃ 値が指置き部から指を離れたことを示したとき、ポスト測定環境測定データとしてその後 20 秒間のデータを RAM に保存する。全ての測定が終了したら、マイクロプロセッサは ROM に格納された血糖値計算関数を用いて、血糖値を計算する。マイクロプロセッサは血糖値を RAM と、IC カードに書き込む。この一連の流れのなかで、マイクロプロセッサは適宜信号用 LED、ブザー、液晶表示器に信号を送り、エラーメッセージや途中経過、測定結果を装置使用者にわかるようにしている。

【0063】

ROM には処理計算に必要なプログラム構成要素として、特にグルコース濃度 C を求めるための関数が入っている。この関数は以下のように定められたものである。まず、C は以下の式 (1) で表現される。a_i (i = 0, 1, 2, 3, 4, 5) は、複数の測定データから前もって決定されている。a_i を求める手順は以下のとおりである。

(1) 正規化パラメータとグルコース濃度 C の関係を示す重回帰式を作成する。

(2) 最小二乗法によって得られた式から正規化パラメータに関する正規方程式 (連立方程式) を求める。

(3) 正規方程式から係数 a_i (i = 0, 1, 2, 3, 4, 5) の値を求め、重回帰式に代入する。

【0064】

初めに、グルコース濃度 C と正規化パラメータ X₁, X₂, X₃, X₄, X₅ の関係を示す次の回帰式 (1) を作る。

【0065】

【数 6】

$$\begin{aligned} C &= f(X_1, X_2, X_3, X_4, X_5) \\ &= a_0 + a_1 X_1 + a_2 X_2 + a_3 X_3 + a_4 X_4 + a_5 X_5 \quad \dots (1) \end{aligned}$$

【0066】

つづいて、酵素電極法によるグルコース濃度測定値 C_i との誤差が最小になるような重回帰式を求めるため、最小二乗法を用いる。残差の二乗和を D とすると、D は次式 (2) で表される。

【0067】

【数 7】

$$\begin{aligned}
 D &= \sum_{i=1}^n d_i^2 \\
 &= \sum_{i=1}^n (C_i - f(X_{i1}, X_{i2}, X_{i3}, X_{i4}, X_{i5}))^2 \\
 &= \sum_{i=1}^n \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3} + a_4 X_{i4} + a_5 X_{i5})\}^2 \quad \dots\dots(2)
 \end{aligned}$$

【0068】

残差の二乗和Dが最小になるのは、式(2)を a_0, a_1, \dots, a_5 で偏微分してゼロとなるときなので、次式が得られる。

【0069】

【数 8】

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial D}{\partial a_0} &= -2 \sum_{i=1}^n \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3} + a_4 X_{i4} + a_5 X_{i5})\} = 0 \\
 \frac{\partial D}{\partial a_1} &= -2 \sum_{i=1}^n X_{i1} \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3} + a_4 X_{i4} + a_5 X_{i5})\} = 0 \\
 \frac{\partial D}{\partial a_2} &= -2 \sum_{i=1}^n X_{i2} \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3} + a_4 X_{i4} + a_5 X_{i5})\} = 0 \\
 \frac{\partial D}{\partial a_3} &= -2 \sum_{i=1}^n X_{i3} \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3} + a_4 X_{i4} + a_5 X_{i5})\} = 0 \\
 \frac{\partial D}{\partial a_4} &= -2 \sum_{i=1}^n X_{i4} \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3} + a_4 X_{i4} + a_5 X_{i5})\} = 0 \\
 \frac{\partial D}{\partial a_5} &= -2 \sum_{i=1}^n X_{i5} \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3} + a_4 X_{i4} + a_5 X_{i5})\} = 0 \quad \dots\dots(3)
 \end{aligned}$$

【0070】

$C, X_1 \sim X_5$ の平均値をそれぞれ $C_{mean}, X_{1mean} \sim X_{5mean}$ とすると、 $X_{imean} = 0$ ($i = 1 \sim 5$) であるので、式(1)から式(4)が得られる。

【0071】

【数 9】

$$\begin{aligned}
 a_0 &= C_{mean} - a_1 X_{1mean} - a_2 X_{2mean} - a_3 X_{3mean} - a_4 X_{4mean} - a_5 X_{5mean} \\
 &= C_{mean} \quad \dots\dots(4)
 \end{aligned}$$

【0072】

また、正規化パラメータ間の変動・共変動は、式(5)で表され、正規化パラメータ X_i ($i = 1 \sim 5$) と C との共変動は式(6)で表される。

【0073】

【数 1 0】

$$S_{ij} = \sum_{k=1}^n (X_{ki} - X_{i\text{mean}})(X_{kj} - X_{j\text{mean}}) = \sum_{k=1}^n X_{ki} X_{kj} \quad (i, j = 1, 2, \dots, 5) \quad \dots\dots(5)$$

$$S_{iC} = \sum_{k=1}^n (X_{ki} - X_{i\text{mean}})(C_k - C_{\text{mean}}) = \sum_{k=1}^n X_{ki} (C_k - C_{\text{mean}}) \quad (i = 1, 2, \dots, 5) \quad \dots\dots(6)$$

【0074】

式(4)(5)(6)を式(3)に代入して整理すると、連立方程式(正規方程式)(7)が得られ、これを解くことで $a_1 \sim a_5$ が求まる。

【0075】

【数 1 1】

$$\begin{aligned} a_1 S_{11} + a_2 S_{12} + a_3 S_{13} + a_4 S_{14} + a_5 S_{15} &= S_{1C} \\ a_1 S_{21} + a_2 S_{22} + a_3 S_{23} + a_4 S_{24} + a_5 S_{25} &= S_{2C} \\ a_1 S_{31} + a_2 S_{32} + a_3 S_{33} + a_4 S_{34} + a_5 S_{35} &= S_{3C} \\ a_1 S_{41} + a_2 S_{42} + a_3 S_{43} + a_4 S_{44} + a_5 S_{45} &= S_{4C} \\ a_1 S_{51} + a_2 S_{52} + a_3 S_{53} + a_4 S_{54} + a_5 S_{55} &= S_{5C} \quad \dots\dots(7) \end{aligned}$$

【0076】

定数項 a_0 は、式(4)を用いて求める。以上で求めた a_i ($i = 0, 1, 2, 3, 4, 5$)は装置製造時にROMに格納されている。装置による実際の測定では、測定値から求めた正規化パラメータ $X_1 \sim X_5$ を回帰式(1)に代入することで、グルコース濃度 C が算出される。

【0077】

以下にグルコース濃度の算出過程の具体例を示す。予め健常者および糖尿病患者に対して測定した多数のデータから回帰式(1)の係数が決められており、マイクロプロセッサのROMには下記のグルコース濃度の算出式が格納されている。

【0078】

【数 1 2】

$$C = 99.4 + 18.3 \times X_1 - 20.2 \times X_2 - 23.7 \times X_3 - 22.0 \times X_4 - 25.9 \times X_5$$

【0079】

$X_1 \sim X_5$ はパラメータ $x_1 \sim x_5$ を正規化したものである。パラメータの分布が正規分布であると仮定すると、正規化パラメータの95%は-2から+2の間の値をとる。

【0080】

健常者の測定値の一例として、正規化パラメータ $X_1 = -0.06$ 、 $X_2 = +0.04$ 、 $X_3 = +0.05$ 、 $X_4 = -0.12$ 、 $X_5 = +0.10$ を上記の式に代入すると $C = 96 \text{ mg/dl}$ となる。また、糖尿病患者の測定値の一例として、正規化パラメータ $X_1 = +1.15$ 、 $X_2 = -1.02$ 、 $X_3 = -0.83$ 、 $X_4 = -0.91$ 、 $X_5 = -1.24$ を上記の式に代入すると $C = 213 \text{ mg/dl}$ となる。

【0081】

従来の測定方法である、採血によって得た血液を試薬と反応させ、この反応によって発生した電子量を測定して血糖値を測定する酵素電極法による測定結果と本発明の一実施例による測定結果について以下に述べる。健常者の測定値の一例として、酵素電極法によるグルコース濃度が 89 mg/dl のとき、同時刻に本法による測定から得た正規化パラメ

ータ $X_1 = -0.06$ 、 $X_2 = +0.04$ 、 $X_3 = +0.05$ 、 $X_4 = -0.12$ 、 $X_5 = +0.10$ を上記の式に代入すると $C = 96 \text{ mg/dl}$ となる。また、糖尿病患者の測定値の例として、酵素電極法によるグルコース濃度が 238 mg/dl のとき、同時刻に本法による測定から得た正規化パラメータ $X_1 = +1.15$ 、 $X_2 = -1.02$ 、 $X_3 = -0.83$ 、 $X_4 = -0.91$ 、 $X_5 = -1.24$ を上記の式に代入すると $C = 213 \text{ mg/dl}$ となる。上記の結果より、本発明による方法によって、高精度でグルコース濃度を求められることが確認された。

【0082】

図13は、縦軸を本法によるグルコース濃度の算出値、横軸を酵素電極法によるグルコース濃度の測定値として、複数の患者に対してそれぞれの測定値をプロットした図である。本法の様に酸素供給量・血流量を測定することで良好な相関が得られる（相関係数 $= 0.9324$ ）。

【図面の簡単な説明】

【0083】

【図1】 体表面からブロックへの熱移動を説明するモデル図。

【図2】 温度 T_1 および温度 T_2 の測定値の時間変化を示す図。

【図3】 温度 T_3 の時間変化の測定例。

【図4】 各種センサによる測定値と、それから導出されるパラメータとの関係を図示した説明図。

【図5】 本発明による無侵襲血糖値測定装置の上面図及び側断面図。

【図6】 温度 T_1 、 T_2 の時間変化の詳細を示す図。

【図7】 温度 T_3 の時間変化の詳細を示す図。

【図8】 指置きタイミングの説明図。

【図9】 装置の操作手順を示す図。

【図10】 測定部の詳細例を示す図。

【図11】 装置内におけるデータ処理の流れを示す概念図。

【図12】 装置内部の構成例を示す模式図。

【図13】 本発明によるグルコース濃度算出値と酵素電極法によるグルコース濃度測定値のプロット図

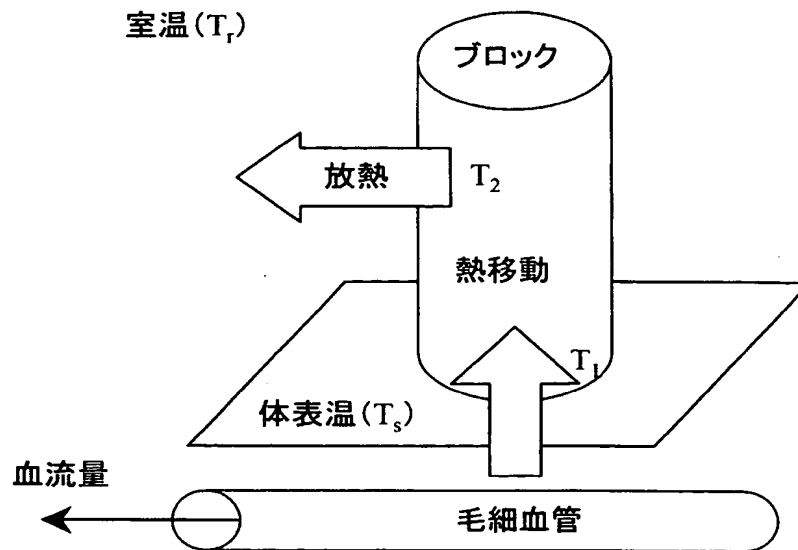
【符号の説明】

【0084】

11…操作部、12…測定部、13…表示部、15…指置き部、16…輻射温度センサ部の開口端、17…接触温度センサ部、18…光学センサ部、19…信号用LED、21…プレート、22…熱伝導部材、23…サーミスタ、24…サーミスタ、25…赤外線レンズ、26…赤外線透過窓、27…焦電検出器、28…サーミスタ、31、32…光ファイバー、33、34…光源、35…フォトダイオード

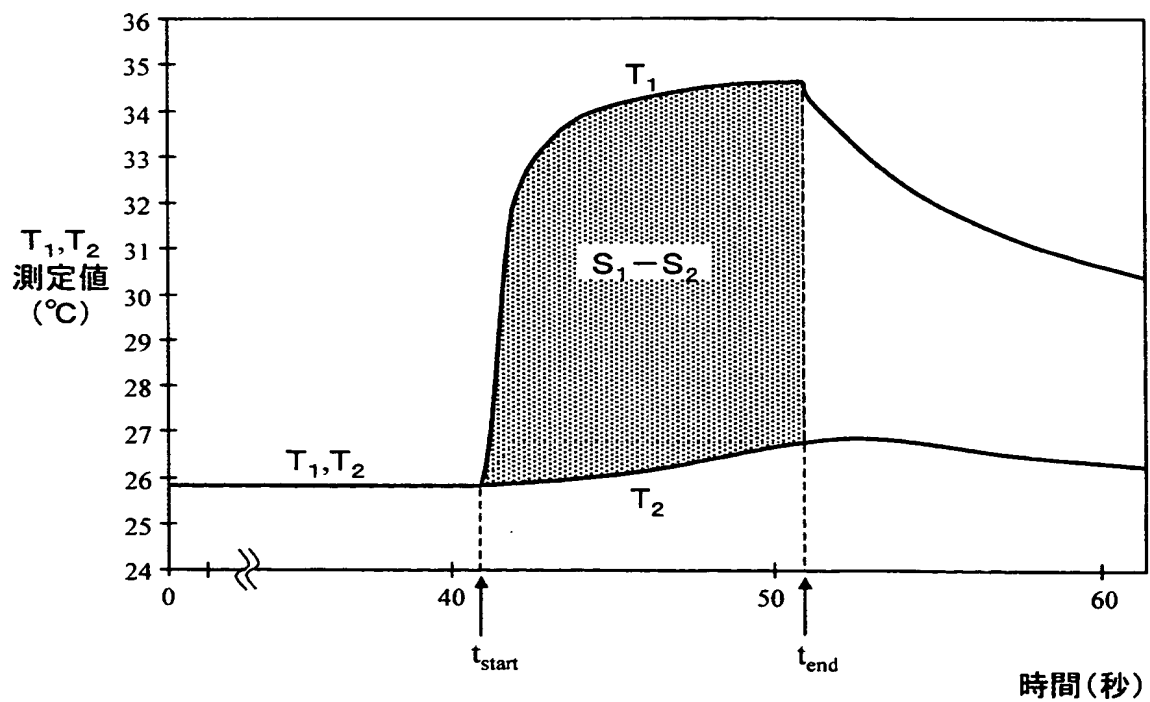
【書類名】 図面
【図 1】

図 1



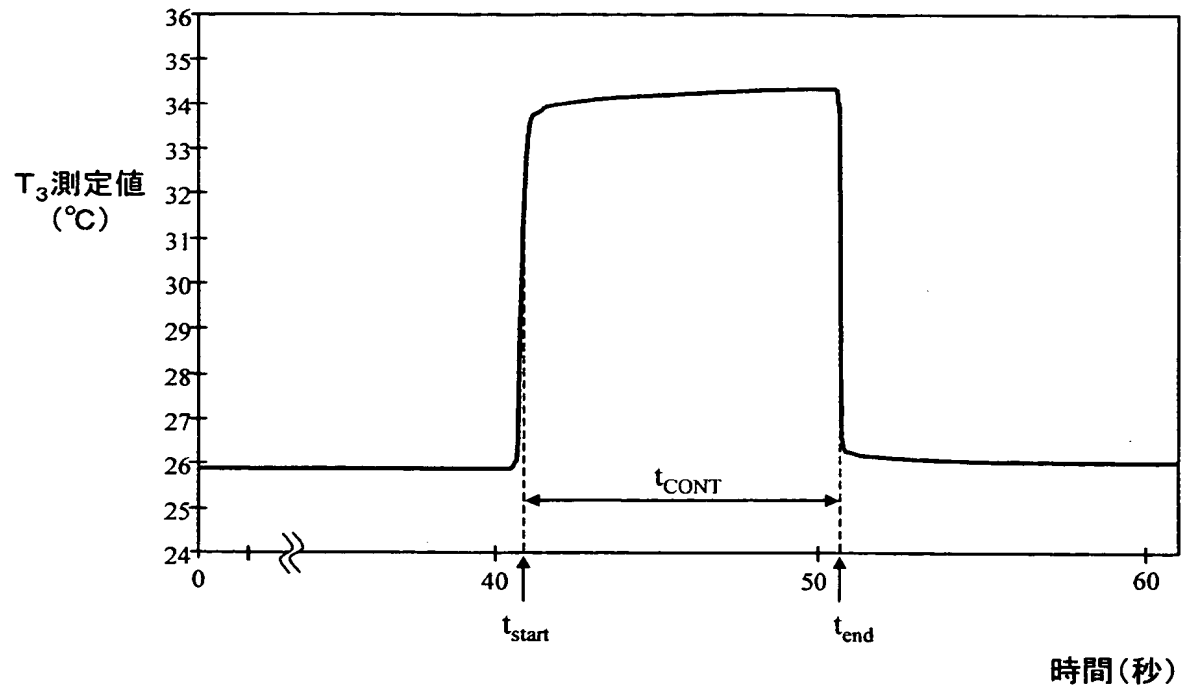
【図 2】

図 2



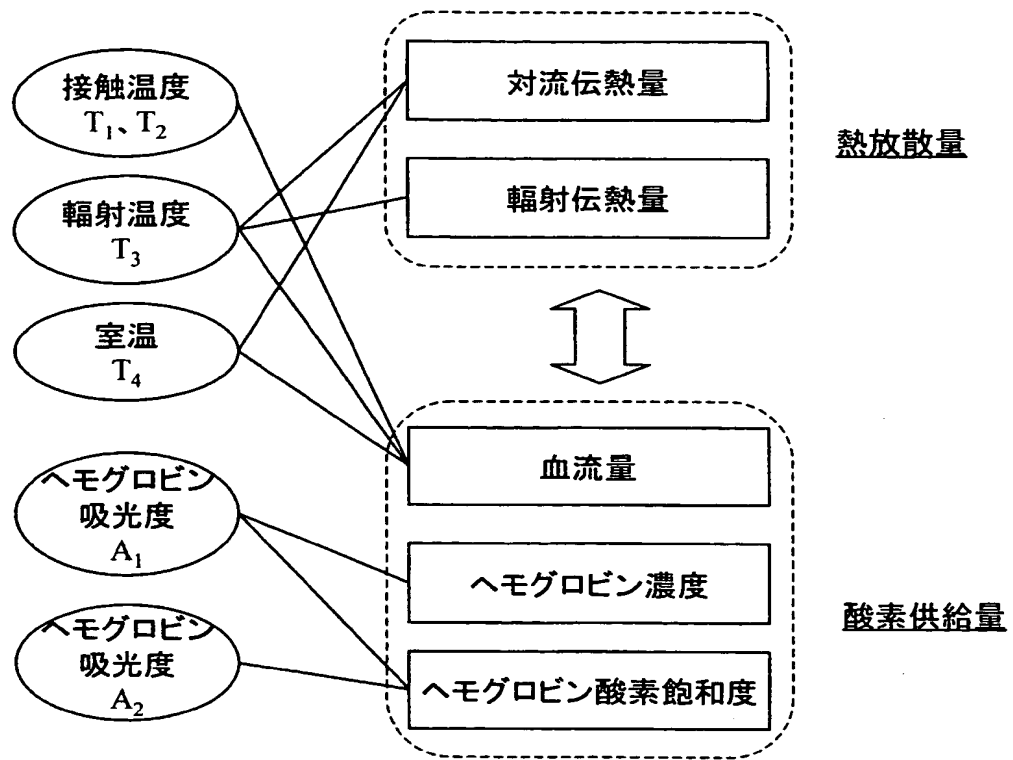
【図 3】

図 3



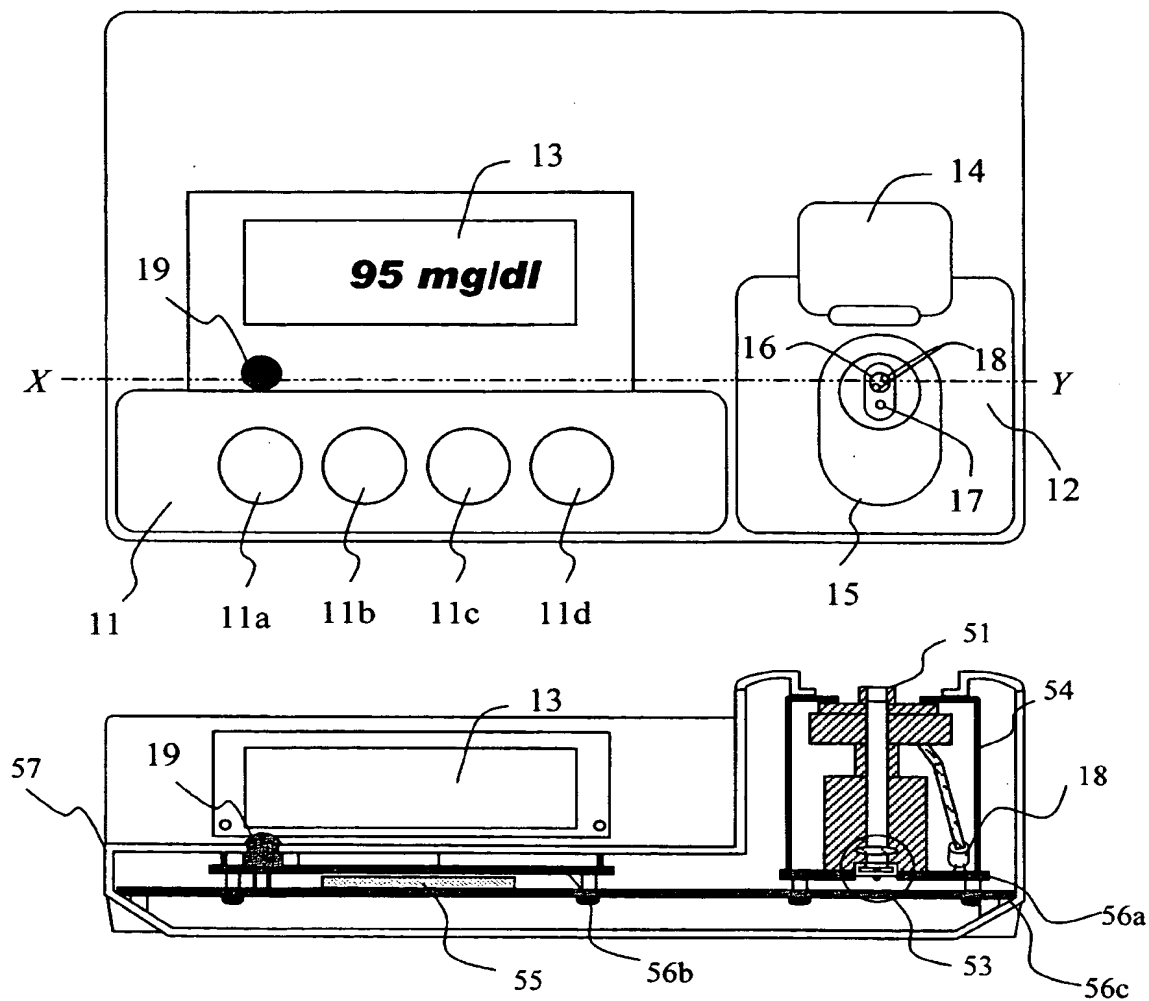
【図 4】

図 4



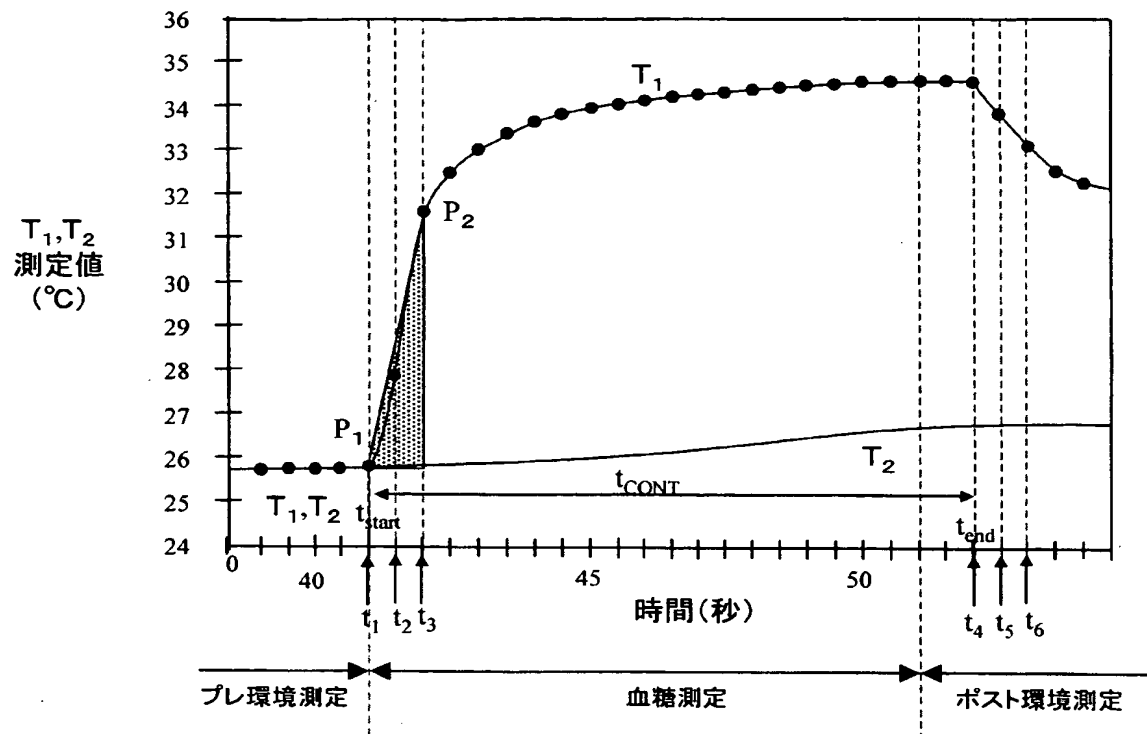
【図 5】

図 5



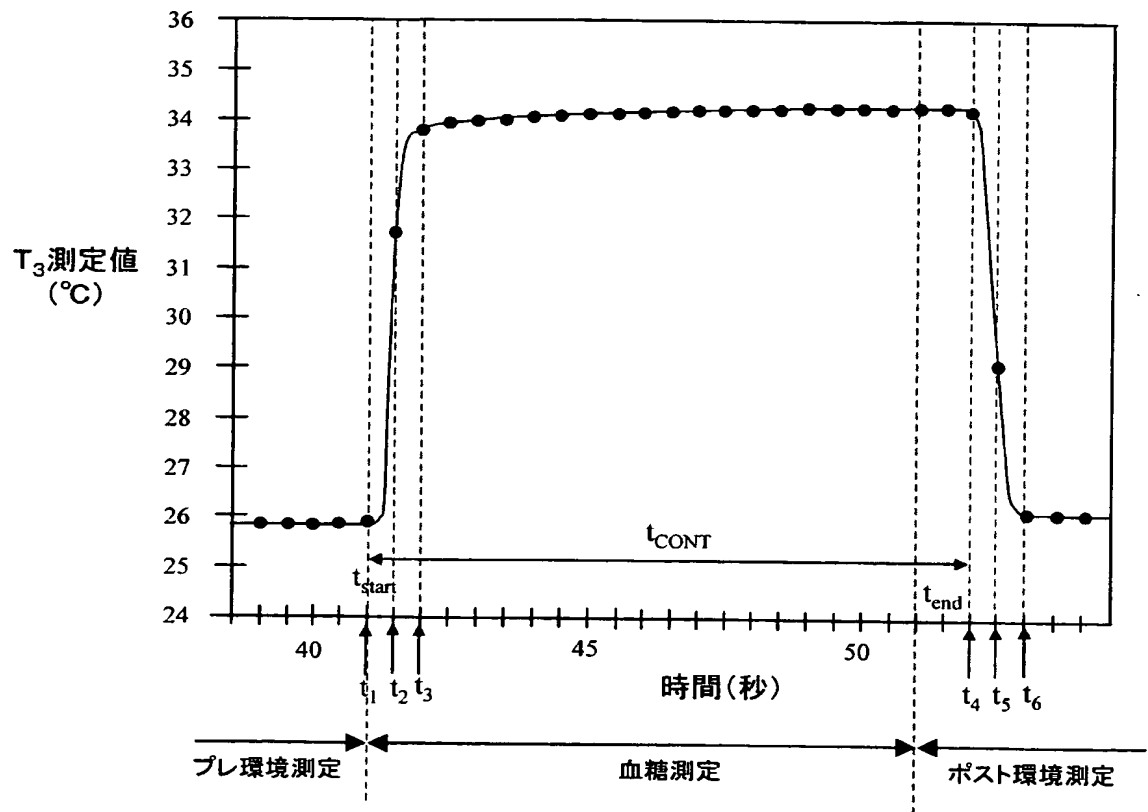
【図 6】

図6



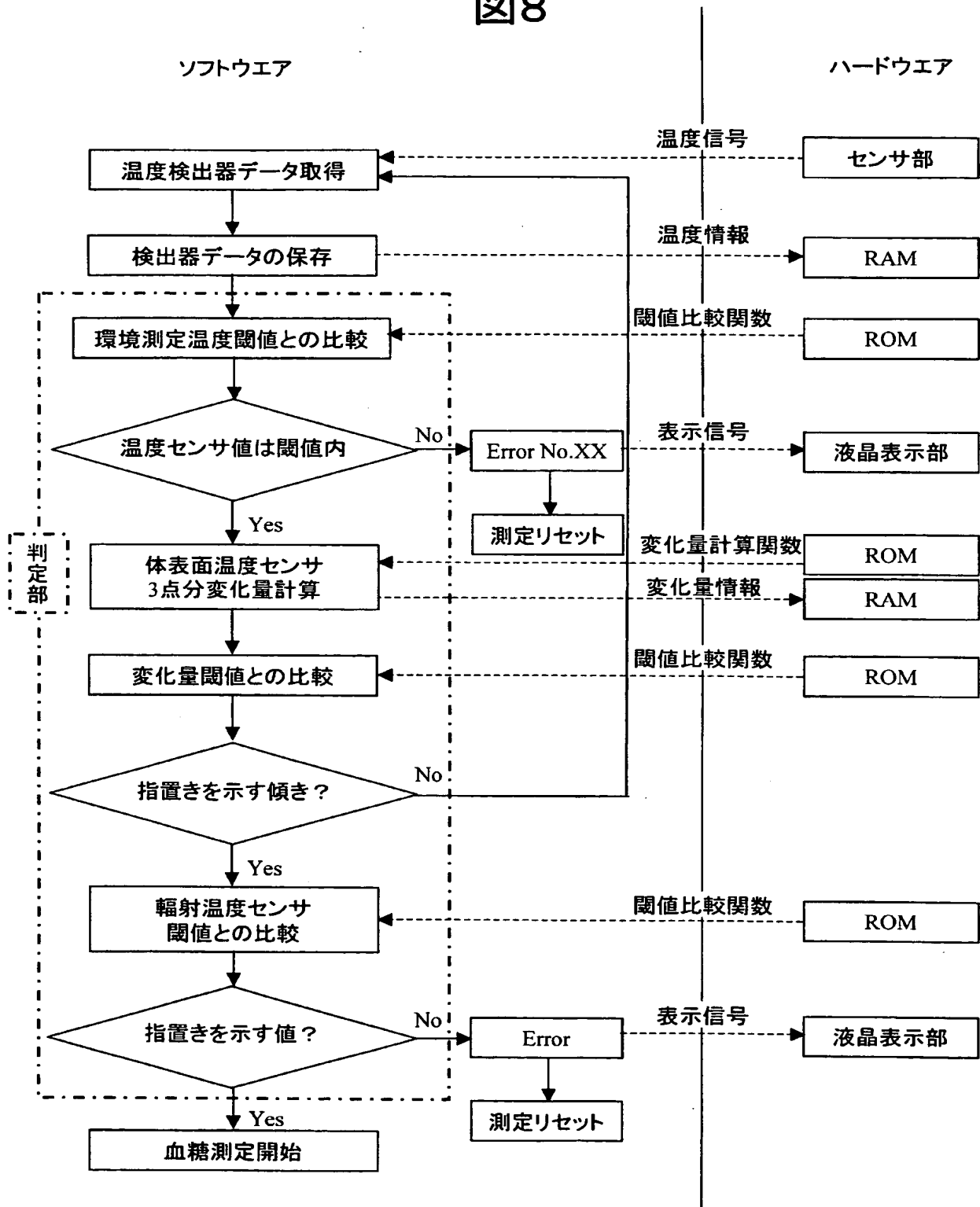
【図 7】

図 7

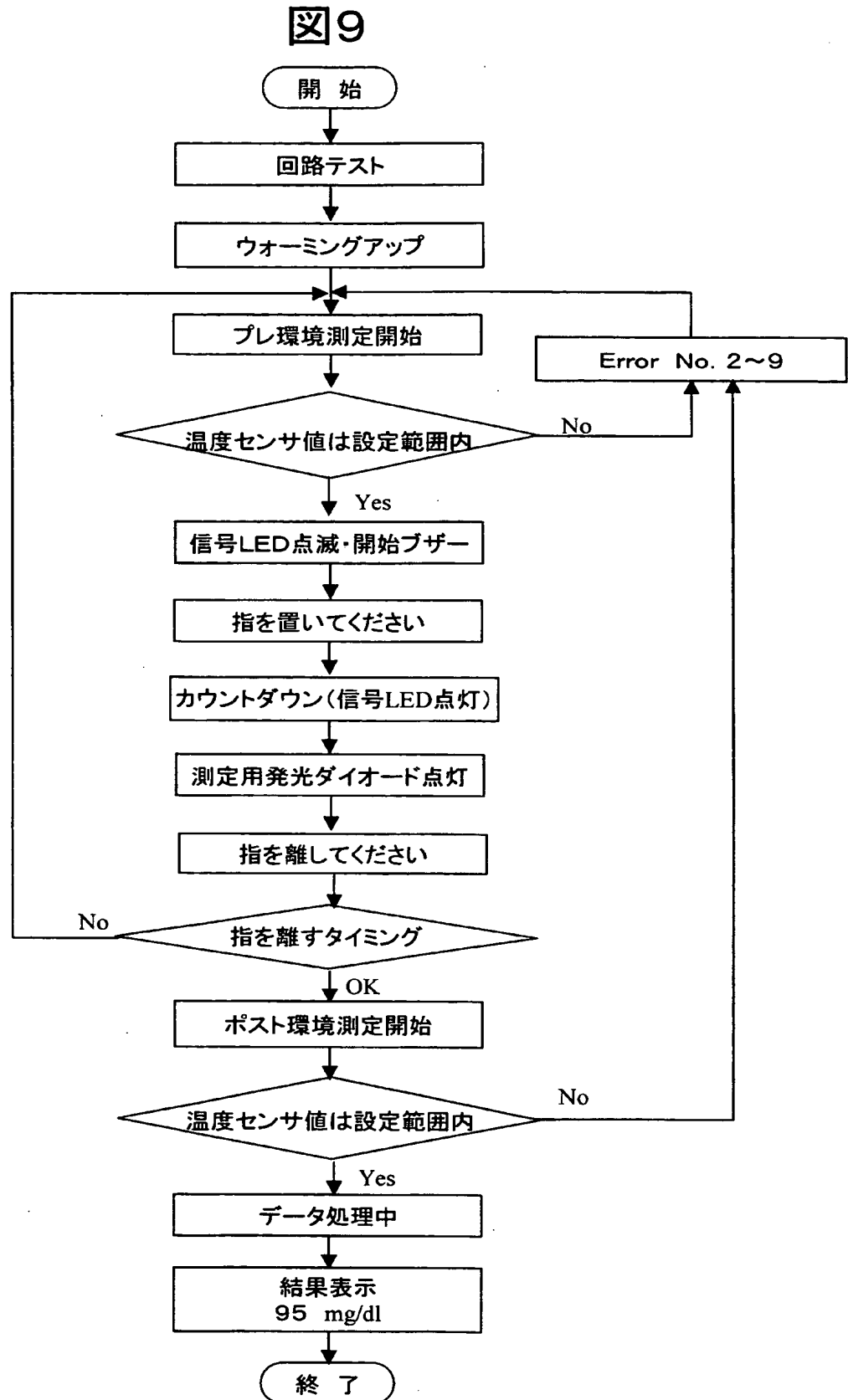


【図 8】

図8

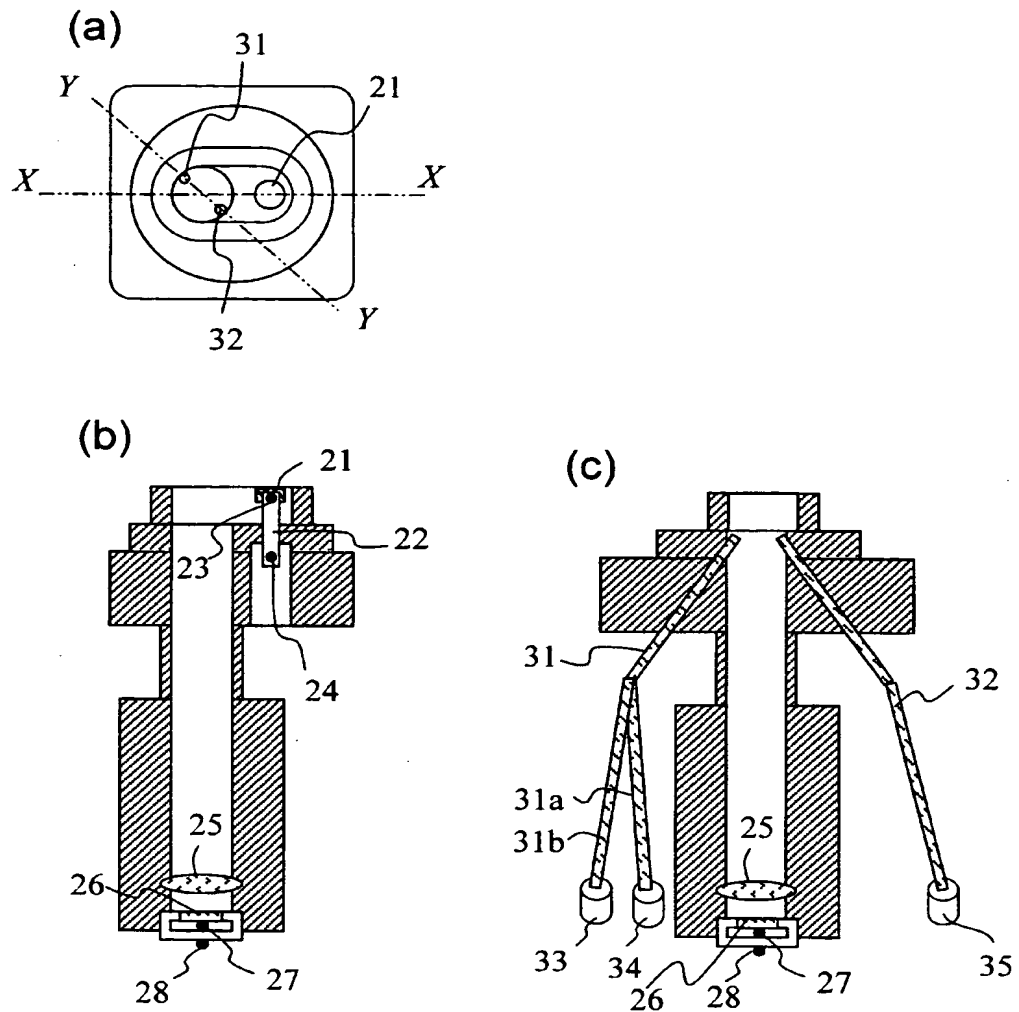


【図 9】



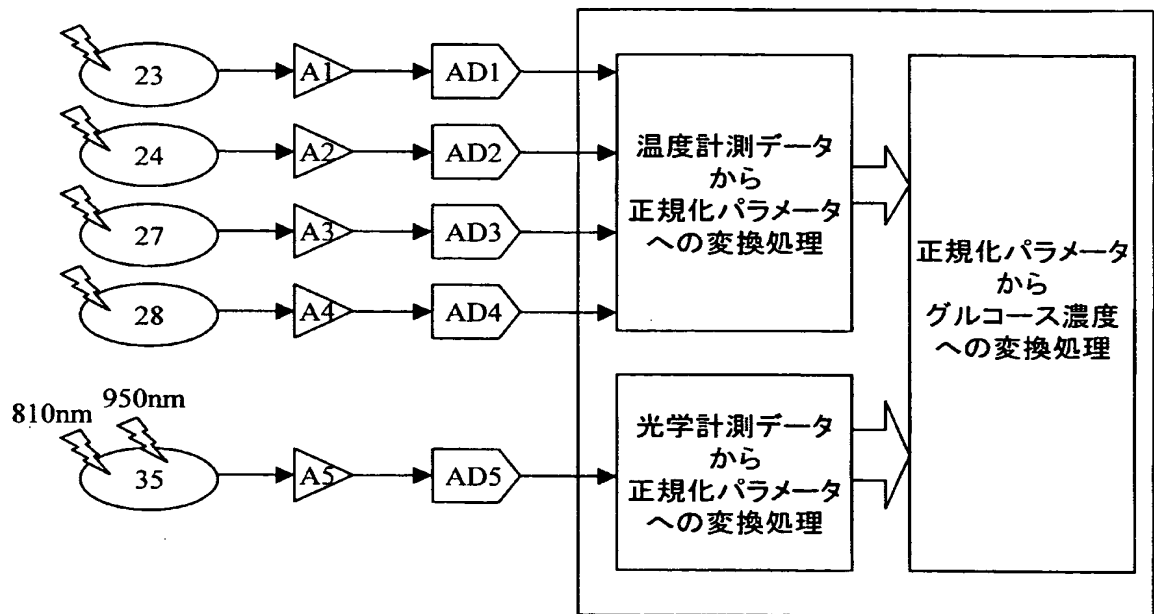
【図 10】

図 10



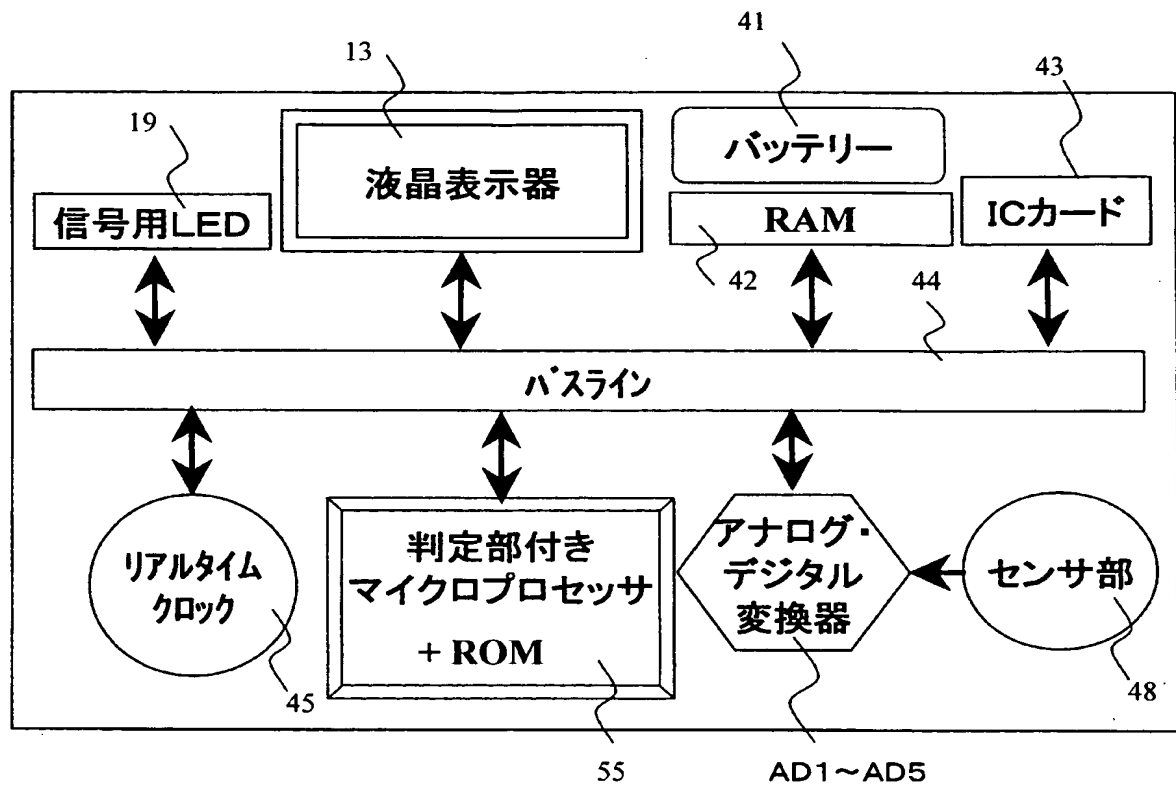
【図 11】

図 11



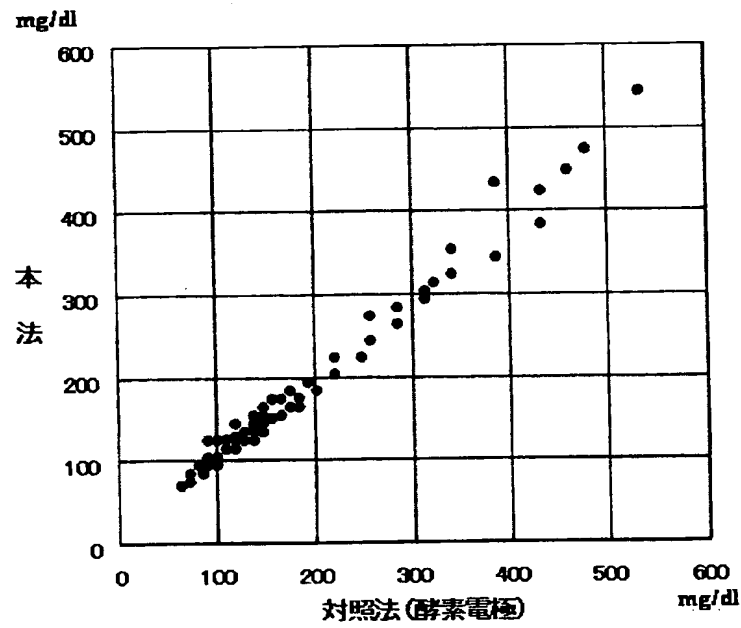
【図 12】

図12



【図 13】

図 13



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 被験者の温度データをもとに採血を伴わずに確実に高精度で血中グルコース濃度を求める方法及び装置を提供する

【解決手段】 温度検出部からの出力の時間変化を監視し、その時間変化から体表面接触部に体表面が接触したことを検出する。体表面接触部に体表面が接触したことが検出されたとき、測定データの取り込みを開始し、体表面を離すタイミングの予告表示を行う。体表面接触部から体表面が離れた瞬間を検出し、その瞬間が予告したタイミングの前であるとき、あるいは予告タイミングから所定時間以上経過しても体表面接触部から体表面が離れたことが検出されないとき、測定装置にエラー表示して測定をリセットする。

【選択図】 図 8

特願 2 0 0 3 - 3 3 8 5 8 0

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 5 1 0 8]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 3 1 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区神田駿河台 4 丁目 6 番地

氏 名

株式会社日立製作所